

· 综述 ·

中药黄芪对骨代谢的影响及相关基础研究进展

龚幼波¹ 张云飞¹ 张琥^{2*}

1. 上海中医药大学, 上海 201203

2. 上海中医药大学附属曙光医院石氏伤科医学中心, 上海 201203

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 03-0404-04

摘要: 黄芪(*Astragali Radix*)为豆科黄芪属植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根。始载于东汉末年的《神农本草经》,具有 2000 多年的药用史,在《本草纲目》中被列为上品,认为黄芪具有补气升阳、利水消肿、固表止汗、托疮生肌等功效。黄芪化学成分包括:葡聚糖、杂多糖等多糖成分;黄芪苷 I、II、III 和大豆皂苷等多种皂苷;天冬氨酸、丝氨酸等多种氨基酸;多种微量元素及叶酸、亚油酸、甾醇类等。日前对黄芪的化学成分研究多集中在黄芪多糖、黄芪皂苷或其有效单体成分。现代药理学研究表明,黄芪具抗肿瘤、免疫调节、心血管保护、保肝、改善神经系统功能、抗骨质疏松等生物活性,其中,黄芪对骨细胞代谢具有一定的调节作用。通过对近年来黄芪对骨代谢的影响及相关基础研究的文献汇总,发现黄芪甲苷等黄芪提取物及黄芪制剂大多通过对成骨细胞的促进及破骨细胞的抑制进行骨代谢的调节,亦有通过促进类骨素的分泌、激素水平的调节进行调控,本文综述了黄芪甲苷等黄芪提取物及黄芪制剂对骨代谢的基础、动物模型及临床 3 个方面近十年的研究内容进行综述,为研究中草药黄芪对骨细胞代谢影响提供些许帮助并为防治骨质疏松症提供思路与参考。

关键词: 骨代谢;中药;黄芪;基础研究;研究进展

The influence of traditional Chinese medicine astragalus on bone metabolism and related basic research progress

GONG Youbo¹, ZHANG Yunfei¹, ZHANG Hu²

1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Shi's Center of Orthopedics and Traumatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China

* Corresponding author: ZHANG Hu, Email: zhang_hu@126.com

Abstract: Astragali radix is a dried root of the genus astragalus or astragalus membranaceus. The "Shen Nong's Herbal Classic", which was published in the late Eastern Han Dynasty, indicates that it has a history of medicinal use for more than 2000 years. It is listed as the top grade in the "Compendium of Materia Medica", and it is believed that astragalus membranaceus has the function of benefiting qi and generating yang, inducing diuresis and relieving swelling, consolidating superficies for arresting sweating, and promoting pus discharge and tissue regeneration. The chemical constituents of astragalus include polysaccharide components such as dextran and heteropolysaccharides, various saponins such as baicalin I, II, III and soybean saponin, aspartic acid, serine and other amino acids, various trace elements, folic acid and linoleum acids, sterols, etc. At present, the research on the chemical constituents of astragalus membranaceus mostly focuses on astragalus polysaccharide, astragalus saponin or its effective monomer components. Modern pharmacological studies have shown that astragalus membranaceus has biological activities such as anti-tumor, immune regulation, cardiovascular protection, liver protection, improvement of nervous system function, and anti-osteoporosis. Among them, astragalus membranaceus has a certain regulatory effect on bone cell metabolism. Through the literature review of the effects of astragalus membranaceus on bone metabolism and related basic research in recent years, it is found that astragalus and other astragalus membranaceus extracts and astragalus preparations regulate bone metabolism by promoting osteoblasts and by

基金项目:“中医骨伤科学”国家重点学科(100508)、上海市中医药领军人才建设项目(2012-63-15),上海市中医药领军人才建设学术共同体成员培养项目(ZY3-RCPY-1-1001),上海市名老中医学术经验研究工作室(SHGZS-2017025)“上海市重中之重学科(中医骨伤科学)”重中之临床医学中心和重点学科建设项目(2017ZZ02024)

* 通信作者: 张琥, Email: zhang_hu@126.com

inhibiting osteoclasts. It is regulated by promoting the secretion of osteoporin and the regulation of hormone levels. This paper reviews the research on the basics of bone metabolism, animal models, and clinical aspects of astragalus preparations, in order to provide some help for the study of the influence of Chinese medicine astragalus on bone cell metabolism and to provide ideas and reference for the prevention and treatment of osteoporosis.

Key words: bone metabolism; traditional Chinese medicine; jaundice; basic research; research progress

黄芪 (*Astragali Radix*) 为豆科黄芪属植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *Mongholicus* (Bge.) Hisao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根^[1]。始载于东汉末年的《神农本草经》,具有 2000 多年的药用史^[2],在《本草纲目》中被列为上品,认为黄芪具有补气升阳、利水消肿、固表止汗、托疮生肌等功效。黄芪化学成分包括:葡聚糖、杂多糖等多糖成分;黄芪苷 I、II、III 和大豆皂苷等多种皂苷;天冬氨酸、丝氨酸等多种氨基酸;多种微量元素及叶酸、亚油酸、甾醇类等。目前对黄芪的化学成分研究多集中在黄芪多糖、黄芪皂苷或其有效单体成分^[3]。现代药理学研究表明,黄芪具抗肿瘤、免疫调节、心血管保护、保肝、改善神经系统功能、抗骨质疏松等生物活性,其中,黄芪对骨细胞代谢具有一定的调节作用。通过对近年来黄芪对骨代谢的影响及相关基础研究的文献汇总,发现黄芪甲苷等黄芪提取物及黄芪制剂大多通过对成骨细胞的促进及破骨细胞的抑制进行骨代谢的调节,亦有通过促进类骨素的分泌、激素水平的调节进行调控,本文综述了黄芪甲苷等黄芪提取物及黄芪制剂对骨代谢的基础、动物模型及临床 3 个方面近十年的研究内容进行综述,为研究中药黄芪对骨细胞代谢影响提供些许帮助并为防治骨质疏松症提供思路与参考。

1 黄芪提取物治疗 OP 的细胞水平研究

近年来的各项实验证明,黄芪提取物中的黄芪甲苷等有效成分能够通过拮抗细胞凋亡及促进成骨细胞的增殖分化来调控骨代谢。黄海涛等^[4]以使用过氧化氢来制作成骨细胞凋亡的细胞模型,并观察利用黄芪甲苷进行干预,从而了解黄芪甲苷对成骨细胞凋亡是否具有拮抗作用。实验通过观察四种处理因素对细胞凋亡情况的影响,分为正常对照组即不加任何处理因素、过氧化氢组、过氧化氢+黄芪甲苷组、过氧化氢+黄芪甲苷+抑制剂 LY294002 (PI3K/AKT 通道抑制剂)组。结果显示,一定浓度的过氧化氢可引起细胞明显凋亡而造模成功,黄芪甲苷可以拮抗或改善模型细胞的凋亡,但加入

LY294002 后,这种抗凋亡作用消失,提示黄芪甲苷对成骨细胞的抗凋亡作用可能是通过作用 PI3K/AKT 通道来调控。MAPK 是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,研究表明,MAPK 中的 ERK (细胞外相关信号蛋白激酶)、MAPK、p38MAPK 参与了成骨细胞增殖分化的信号转导过程^[5],MAPK 通路通过磷酸化级联反应激活,磷酸化的 MAPK 可促进多种成骨细胞转录因子的激活,最终促进细胞的增殖与分化。骨形态发生蛋白系列 (BMPs) 是调节成骨细胞生长最重要的生长因子,其中以 BMP-2 活性最强,能使诱导性骨细胞向确定性骨细胞转化,从而促进骨形成^[6]。孔祥鹤等^[7]用不同浓度的黄芪多糖来处理原代成骨细胞,并通过 MTT 法检测成骨细胞增殖、2AKP 活性检测法检测成骨细胞分化、茜素红染色法检测成骨细胞矿化、Western blotting 法检测 BMP-2、ERK、P38 蛋白表达,发现黄芪多糖与成骨细胞的增殖分化和矿化具有质量浓度相关性,在 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时促分化作用及矿化作用较强,且亦使 BMP-2 蛋白、MAPK 通路中表达的相关蛋白含量升高,进而推断黄芪多糖可能通过影响骨形成蛋白 BMP-2 的表达,其相应激活下游的 MAPK 信号通路,通过促进 ERK 和 P38 的磷酸化而达到促进细胞增殖分化的作用而实现对骨细胞代谢的调控。刘元华等^[8]亦通过用蒙古黄芪中的异黄酮类成分来处理成骨细胞体外培养模型,并通过 MTT 方法及检测成骨细胞增殖分化和矿化的影响,发现低浓度的黄芪提取物具有促进作用,而高浓度却能起到抑制作用;王涛等^[9]在此实验的基础上进行改进,通过增加另一观察指标 Toll 样受体-4 蛋白 (TLR-4),TLR-4 是一类跨膜蛋白受体,其上调可抑制成骨细胞的增殖和分化能力^[10],结果发现黄芪提取物能够下调成骨细胞中 TLR-4 蛋白基因的表达从而影响相关蛋白的表达从而达到对成骨细胞增殖和分化的调控起到积极作用。王梅婷等^[11]通过对原代成骨细胞用回旋模拟器模拟微重力效应,并分别用不同浓度的维生素 D3、黄芪甲苷及二者不同配比的混合物去干预并观察大鼠原代成骨细胞增殖,用碱性磷酸酶染色、茜素红染色等方法对细胞进行鉴定,

结果也表明,单用黄芪甲苷或维生素 D3 均对正常培养成骨细胞增殖具有促进作用,且当浓度分别为 1×10^{-7} mol/L 及 1×10^{-8} mol/L 时效果最佳;在微重力状态下浓度为 1×10^{-7} mol/L 的黄芪甲苷配比 1×10^{-9} mol/L 的维生素 D 对成骨细胞增殖具有显著的促进作用。

2 黄芪复方剂对骨代谢动物模型研究

2.1 黄芪及复方剂对去势大鼠的研究

相关黄芪复方剂对去势大鼠的研究主要集中在以黄芪配伍熟地组成的三仙汤,通过检测干预后去势大鼠的血电解质、骨切片、骨小梁直径、骨皮质厚度等指标来进行评价,结果发现黄芪配伍其他单味药物、黄芪三仙汤对去势大鼠骨代谢指标积极作用。潘静华等^[12]单味黄芪能改善去卵巢大鼠骨有机质和骨磷的减少,改善骨组织形态,对骨组织代谢的改善作用可随用药时间的增加更为明显;并通过增强碱性磷酸酶活性,对骨代谢起到积极作用。张婉红等^[13]通过对去势大鼠给予牡蛎肉、黄芪和牡蛎肉加黄芪水提取液灌胃 3 个月后,用三点法测定股骨的生物力学参数及对胫骨上段松质骨进行不脱钙骨组织形态计量学分析,发现牡蛎水提液组的最大载荷、挠度、应力和弹性模量,骨小梁面积百分数、数量及骨小梁宽度均有所增加,骨小梁分离度和单位小梁面积破骨细胞数下降,由此提出黄芪可能是通过能够增强牡蛎肉水改善骨代谢,促进骨髓前成骨细胞成骨细胞分化,降低破骨细胞数量,提高骨小梁百分数、骨小梁数量及宽度,降低骨小梁分离度使小鼠的骨强度增加。欧莉等^[14]通过实验发现黄芪配伍熟地组能去势大鼠体质量及骨密度、骨小梁直径、骨皮质厚度增加,解释黄芪配伍熟地能够通过增加骨密度、促进骨形成,使骨结构得到改善,从而使骨形态发生变化而引起骨功能的变化,通过监测相关指标,得到黄芪配伍熟地可能是在对骨代谢过程中起到积极作用而达到促使骨形成,抑制骨吸收的作用。后进一步观察实验^[15]中通过观察去势大鼠骨矿含量、血液指标及生物力学的改变,发现黄芪配伍熟地能使大鼠骨的最大载荷、最大应力、骨的骨矿含量显著性增加、碱性磷酸酶较为显著地降低,发现黄芪配伍熟地在使用后能够使去势大鼠增加骨矿含量、改善相关血液学和骨生物力学指标,减少骨转换,使得骨代谢向积极方向发展。王吉博等^[16]通过连续 12 周对去势大鼠灌注杜仲配伍黄芪,检测血清钙、磷、碱性磷酸酶 (ALP)、雌二醇 (E2)、骨钙素 (BGP) 及

股骨扭力等,发现杜仲配伍黄芪对雌性去势大鼠骨代谢过程具有正向调节作用,可能是通过抑制骨钙、骨磷丢失,促进机体内成骨细胞活性来起作用的,并且实验还发现其促进效果优于杜仲和黄芪单药。冯鑫等^[17]通过对去势大鼠灌胃 12 周黄芪三仙汤,发现大鼠血清钙离子、磷离子浓度升高、ALP 及骨钙素的浓度显著性升高,提示在小鼠的骨代谢中可能具有减少相关微量元素的丢失、刺激成骨细胞活性、促进骨形成这几个方面的作用。

2.2 黄芪复方制剂对其他大鼠模型的研究

近年来研究发现,黄芪复方剂对糖尿病模型大鼠有调控骨代谢作用。王芳等^[18]通过对大鼠进行一次注射链脲佐菌素+长期高脂饲料进行 2 型糖尿病造模,并同时灌胃黄芪散 120 d,通过进行股骨三点弯曲实验,对比实验前后相关力学参数,评价其治疗效果并发现发现小鼠胫骨骨小梁面积百分数、宽度、数目、骨矿化沉积率、骨表面新骨形成率均有提升趋势,能够对糖脂代谢进行调节,且药效稳定。之后王芳等^[19]对糖皮质激素骨质疏松大鼠进行同样干预,通过测定血清骨吸收及骨形成指标,采用骨生物力学方法测量股骨结构参数和材料力学参数,采用骨组织形态计量学方法测量胫骨上段松质骨和中段皮质骨的动静态参数,结果显示黄芪散组虽不能明显改善糖皮质激素对血液和骨生物力学造成的影响,但可明显增加糖皮质激素模型大鼠胫骨上段的骨小梁面积及数目、胫骨上段荧光标记周长百分数、胫骨中段骨内膜骨矿化沉积率,推测黄芪散可能通过促进高糖作用成骨细胞的增值作用来影响骨代谢。

3 黄芪制剂调节骨代谢的临床疗效及其机理研究

黄芪制剂调节骨代谢的研究较少,黄芪注射液等制剂被作为辅助用药,用于提高人体免疫力。近年来仅有黄芪注射液对骨质疏松治疗的少量报道,但大多都推测其可能通过对破骨细胞的抑制及促进成骨细胞作用来起到对骨细胞进行调节作用。仇军^[20]在对患者服用钙尔奇 D 的同时予黄芪注射液进行穴位注射,与单纯服用钙尔奇 D 的对照组进行对照,通过测定腰椎骨密度进行疗效的对照,发现使用黄芪注射液进行穴位注射可以增加骨密度,之后对尿液成分分析时发现尿吡啶啉/尿肌酐比降低(尿吡啶啉可反映破骨细胞活性),故推测黄芪注射液在调节骨代谢时通过对破

骨细胞抑制及促进骨细胞类骨质的分泌起到作用。杨滢侠等^[21]则采用静滴黄芪注射液的方式并结合补肾壮腰手法推拿治疗两个疗程(一次三个月,间隔两周),以腰部疼痛VAS评分,血清雌二醇、尿吡啶啉/尿肌酐比值及骨密度变化为疗效指标,发现其能明显改善腰部骨质疏松症患者疼痛,使血清雌二醇及骨密度升高、尿吡啶啉/尿肌酐比值降低,推测黄芪注射液静滴联合补肾壮腰手法推拿通过提高雌激素、骨密度水平,抑制破骨细胞活性影响骨代谢。庞江娜等^[22]采用黄芪注射液进行穴位注射并联合摩擦步训练作用于绝经期骨质疏松患者,通过对骨密度、采血测定血清性激素、骨代谢以及细胞因子等指标的测定,发现其治疗有效率达90.47%,分析发现该方法可能对改善绝经期女性性激素水平并通过提高成骨细胞活而达到调节骨代谢的作用。

4 总结及展望

黄芪在中医用药上具有悠久的历史,且因其功效甚多而经常被使用。但通过对近十年来相关文献综述,虽都提及了黄芪提取物及黄芪复方剂都有一定的调节骨代谢作用,但因对其发挥作用的相关靶点及机制的相关研究较少,故有关文献数量并不多,并未对其相关机理进行进一步研究;且现阶段相关研究主要以黄芪单项提取物(黄芪甲苷)居多,对于以黄芪复方剂的成药及提取物为研究对象开展的临床研究较少。后期可以通过临床大样本、多中心的RCT实验适当的开展,以进一步明确黄芪中有效成分对调节骨代谢的相关机制,发现相关成分共同调节骨代谢的机理。对于相关复方剂的研究,则可通过大数据及数据挖掘技术对中医古籍用法用量用则进行更大数据的分析,进而达到更广泛更深层次探索,然后从中寻找出更经济、有效,不良反应更小的药物或药物组成应用于临床。最终,通过基础、临床及大数据分析相互配合的方式,使黄芪对骨代谢的作用及相关基础的研究结果进一步明确,达到从基础研究中来,应用于病患人群中去,造福于更多的患者。

【参 考 文 献】

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 2015年版一部[M].中国医药科技出版社. 2015:302.
- [2] 林红强,杨娜,王涵,等.黄芪的化学成分、药理活性及临床应用研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(38):

- 45-47.
- [3] 郭立忠. 中药黄芪化学成分与药理活性研究分析[J]. 中国卫生标准管理, 2015,6(31):119-121.
- [4] 黄海涛,梁单,金昱. 黄芪甲苷拮抗过氧化氢引起的小鼠成骨细胞凋亡作用[J]. 延边大学医学学报, 2012,35(2):86-91.
- [5] Lai C F, Chaudhary L, Fausto A, et al. Erk is essential for growth, differentiation, integrin expression, and cell function in human osteoblastic cells [J]. J Biol Chem, 2001, 276 (17): 14443-14450.
- [6] Troen B R. Molecular mechanisms underlying osteoblast formation and activation [J]. Exp Gerontol, 2003, 38(6): 605-614..
- [7] 孔祥鹤,牛银波,王婷梅,等. 黄芪多糖对大鼠原代成骨细胞的影响及其机制研究[J]. 中草药, 2011, 42(10): 2065-2069.
- [8] 刘元华,关景丽,孙静,等. 蒙古黄芪中的异黄酮类成分对成骨细胞增殖、分化的影响[J]. 社区医学杂志, 2014, 12(24):24-26.
- [9] 王涛,张育民,王军伟,等. 基于Toll样受体4通路研究黄芪甲苷促进成骨细胞增殖分化的作用[J]. 解剖学研究, 2017, 39(5):375-377.
- [10] Li Q, Yu B, Yang P. Hypoxia-induced HMGB1 in wound tissues promotes the osteoblast cell proliferation via activating ERK/KNK signaling [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 15087-15097.
- [11] 王婷梅,梅其炳,曲丽娜,等. 黄芪甲苷联合维生素D₃对二维回转培养大鼠原代成骨细胞增殖的影响[J]. 化学与生物工程, 2016,33(2):31-34.
- [12] 潘静华,张海啸,李芳芳,等. 黄芪对去卵巢大鼠骨组织的动态影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(3): 251-253.
- [13] 张婉虹,谢华. 牡蛎肉与黄芪预防去卵巢大鼠骨质疏松协同作用的研究[J]. 中国自然医学杂志, 2009,11(1):15-18.
- [14] 欧莉,卫培峰,苗彦霞. 黄芪配伍熟地对去势大鼠骨质疏松的治疗作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013,27(3): 363-366.
- [15] 欧莉,曾小红,卫培峰. 黄芪配伍熟地对去势大鼠骨矿含量及生物力学的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2013,33(16): 1318-1321.
- [16] 王吉博,王兆杰,安荣泽,等. 杜仲配伍黄芪对雌性大鼠去势后骨质疏松的影响[J]. 山东医药, 2017,57(48):31-34.
- [17] 冯鑫,周志昆,陈超. 黄芪三仙汤对去卵巢大鼠血清骨钙素的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009(12):195-197.
- [18] 王芳,高英,李卫民,等. 黄芪散对糖尿病大鼠股骨和胫骨的作用研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016,22(3):278-282.
- [19] 王芳,陈璐,曾煦欣,等. 黄芪散对糖皮质激素性骨质疏松大鼠股骨和胫骨的影响[J]. 中成药, 2017, 39(6): 1109-1114.
- [20] 仇军. 穴位注射黄芪注射液治疗骨质疏松症的临床分析[J]. 吉林医学, 2013,34(24):4952-4953.
- [21] 杨滢侠,周福贻,王胜军,等. 黄芪注射液联合推拿治疗腰椎骨质疏松症20例临床研究[J]. 江苏中医药, 2011, 43(10):63-64.
- [22] 庞江娜,武永富,梁芳,等. 黄芪注射液联合摩擦步训练对绝经期骨质疏松症患者雌激素水平及骨密度影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017,19(12):139-142.

(收稿日期:2018-05-22;修回日期:2018-07-19)